

**This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- **BLACK BORDERS**
- **TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- **FADED TEXT**
- **ILLEGIBLE TEXT**
- **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- **COLORED PHOTOS**
- **BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS**
- **GRAY SCALE DOCUMENTS**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problems Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)



56
BREVET D'INVENTION

NUMERO DE PUBLICATION : 1003002A6

NUMERO DE DEPOT : 8900305

Classif. Internat.: A61K C07D

MINISTERE DES AFFAIRES ECONOMIQUES

Date de délivrance : 22 Octobre 1991

Le Ministre des Affaires Economiques,

Vu la loi du 28 Mars 1984 sur les brevets d' invention, notamment l' article 22;

Vu l' arrêté royal du 2 Décembre 1986 relatif à la demande, à la délivrance et au maintien en vigueur des brevets d' invention, notamment l' article 28;

Vu le procès verbal dressé le 21 Mars 1989 à 15h15
à l' Office de la Propriété Industrielle

ARRETE:

ARTICLE 1.- Il est délivré à : COPPE Jan
Calle Ibiza 10 Edificio Alteanos III-I-3, 03500 BENIDORM(ESPAGNE)

représenté(e)s par : VOSSWINKEL Philippe, BUREAU GEVERS S.A., Rue de
Livourne 7 - B-1050 BRUXELLES.

un brevet d' invention d' une durée de 6 ans, sous réserve du paiement des taxes
annuelles, pour : COMPOSITION A METTRE EN OEUVRE POUR LE TRAITEMENT DE LA CALVITIE, ET
PROCEDES FAISANT USAGE DE CELLE-CI.

ARTICLE 2.- Ce brevet est délivré sans examen préalable de la brevetabilité
de l' invention, sans garantie du mérite de l' invention ou de l' exactitude de
la description de celle-ci et aux risques et périls du(des) demandeur(s).

Bruxelles, le 22 Octobre 1991
PAR DELEGATION SPECIALE :



WUYTS L.
Directeur.

Composition à mettre en oeuvre pour le traitement de la calvitie, et procédés faisant usage de celle-ci.

On connaît depuis quelques temps une composition permettant de stimuler la croissance des cheveux, et comprenant, comme substance active, du minoxidil (6-amino-1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-4-pipéridinopyrimidine) (voir US-A-4139619).

On connaît également une composition destinée au même but et comprenant, comme substance active, de la nifédipine (1,4-dihydro-2,6-diméthyl-4-(2-nitrophényl)-2,6-diméthyl-3,5-dicarbométhoxy-1,4-dihydropyridine (voir EP-A-276643). La nifédipine présente l'inconvénient de l'apparition d'une rougeur sur certaines parties de la peau du visage, après l'application du produit connu.

Le minoxidil est aussi connu comme agent anti-hypertenseur et vasodilatateur artériel (The Index Merck, 10ème éd., 1983, pages 888 et 889). La nifédipine est aussi connue comme médicament cardiaque à activité de blocage du calcium et comme vasodilatateur coronarien (The Index Merck, 10ème éd., 1983, p. 936 et 937).

Les compositions mentionnées ci-dessus apportent certes une certaine solution aux problèmes posés par la calvitie et la perte des poils et cheveux. Il faut toutefois noter que leur action reste moyenne et ne répond pas toujours aux besoins de l'utilisateur.

La présente invention a pour but de mettre au point une composition améliorée permettant la mise en oeuvre d'une méthode de traitement thérapeutique du corps humain ou animal, et notamment de la calvitie et de la perte des poils et cheveux.

Elle a également pour but une composition cosmétique, à mettre en oeuvre notamment dans le traitement de la calvitie ou de la perte des poils et cheveux, ainsi que son procédé d'applica-

tion dans le but d'améliorer l'apparence physique de celui auquel on l'administre.

La présente invention, qui a trait à un domaine dont il est difficile de trancher s'il est thérapeutique ou cosmétique, concerne donc les deux domaines simultanément.

Pour résoudre les problèmes posés, on prévoit suivant l'invention une composition comprenant au moins un agent antagoniste du Ca et au moins un agent antagoniste de H_2 ainsi qu'un excipient physiologiquement inerte et éventuellement des adjuvants courants en pharmacie, pour la mise en oeuvre d'une méthode de traitement thérapeutique du corps humain ou animal, notamment de la calvitie et de la perte des poils et cheveux.

Suivant une forme de réalisation de l'invention, cette composition comprend, comme antagoniste du calcium, de la nifédipine, du vérapamil ou du diltiazem, et/ou leurs sels physiologiquement compatibles, ou un mélange de ces composés.

Suivant une autre forme de réalisation de l'invention, cette composition comprend, comme antagoniste du H_2 , de la cimétidine et/ou de la ranitidine et/ou leurs sels physiologiquement compatibles, ou un mélange de ces composés.

Suivant une forme avantageuse de réalisation de l'invention, la composition se présente sous la forme d'un médicament à usage externe à appliquer par voie locale, en particulier sous forme de crème, de lotion, de shampoing, de produit à pulvériser.

On prévoit également, suivant l'invention, un procédé pour améliorer l'apparence physique d'un mammifère, et notamment d'un être humain, comprenant l'administration à celui-ci d'une composition contenant au moins un agent antagoniste du calcium et au moins un agent antagoniste de H_2 ainsi qu'un excipient inerte, en quantités appropriées pour stimuler la croissance des poils ou cheveux, et le renouvellement de la dose administrée jusqu'à l'obtention de l'amélioration esthétique recherchée. Avantageusement, l'administration est effectuée par application locale sur la peau.

Suivant l'invention, on prévoit aussi une composition cosmétique comprenant au moins un agent antagoniste du calcium et au moins un agent antagoniste de H_2 , ainsi qu'un excipient

inerte, et éventuellement des adjuvants cosmétiques courants.

Suivant une forme préférée de l'invention, la composition se présente sous une forme à usage externe à appliquer par voie locale, en particulier sous forme de crème, de lotion, de shampoing, de produit à pulvériser.

Comme antagonistes de H_2 on utilise avantageusement suivant l'invention par exemple de la cimétidine ou de la ranitidine.

La cimétidine (N-cyano-N'-méthyl-N''-[2-[[[5-méthyl-1H-imidazol-4-yl)-méthyl]-thio]-éthyl]-guanidine) est connue depuis longtemps et on l'utilise habituellement comme antagoniste aux récepteurs de H_2 dans le traitement des ulcères duodénaux et gastriques (The Index Merck, 10ème éd., 1983, page 323). La ranitidine (N-[2-[[[5[(diméthylamino)-méthyl]-2-furannyl]-méthyl]-thio]-éthyl]-N'-méthyl-2-nitro-1,1-éthènediamine) est aussi utilisée comme antagoniste aux récepteurs de H_2 dans le traitement des ulcères duodénaux (The Index Merck, 10ème éd., 1983, p. 1171 et 1172).

Comme antagonistes du Ca on utilise avantageusement suivant l'invention par exemple de la nifédipine déjà décrite précédemment, du vérapamil ou du diltiazem.

Le vérapamil (α -isopropyl- α -[(N-méthyl-N-homovératryl)- γ -aminopropyl]-3,4-diméthoxyphénylacétonitrile) est connu comme médicament cardiaque à activité de blocage du calcium, comme vasodilatateur coronarien et comme dépressif cardiaque, anti-arythmique (The Index Merck, 10ème éd., 1983, p. 1421).

Le diltiazem (3-(acétyloxy)-5-[2-(diméthylamino)-éthyl]-2,3-dihydro-2-(4-méthoxyphényl)-1,5-benzothiazépine-4(5H)-one) est connu comme médicament cardiaque à activité de blocage du calcium et comme vasodilatateur coronarien (The Index Merck, 10ème éd., 1983, p. 466).

Il est entendu que les sels pharmaceutiquement compatibles de ces substances actives sont également utilisables, et qu'on peut également prévoir des mélanges d'antagonistes du Ca ainsi que des mélanges d'antagonistes de H_2 .

Il est apparu, d'une manière surprenante, que l'application d'un antagoniste de H_2 en mélange avec un antagoniste

5 du Ca permettait d'obtenir une action stimulante sur la croissance des poils et cheveux qui dépassait nettement l'action obtenue par la seule nifédipine. L'amélioration nette et l'effet synergique des composants actifs mélangés sont perçus en particulier sur la rapidité de croissance des cheveux et la densité des cheveux au stade de croissance terminale.

10 Avantageusement la composition est prévue pour une application locale et elle se présente par exemple sous la forme d'une crème, d'une lotion, d'un produit à pulvériser ou d'un shampoing. Elle comprend donc, outre les substances actives, des excipients neutres ou compatibles et éventuellement des adjuvants courants en pharmacie ou dans le domaine cosmétique.

15 La nifédipine et la cimétidine présentent le grand avantage d'être sans danger pour la santé aux concentrations utilisées pour une application locale.

Avantageusement, on peut par exemple prévoir des compositions comprenant 0,5 - 3,5 % en poids de nifédipine et 0,5 - 2,5 % en poids de cimétidine, par rapport à la composition globale.

20 De préférence, une telle composition comprend 2 % de nifédipine et 1 % de cimétidine.

Cette composition est à appliquer 2 à 3 fois par jour, sur la peau du patient. Après une apparition de duvet, celui-ci se transforme rapidement en cheveux ayant atteint un stade de croissance terminale.

25 L'invention va être illustrée ci-dessous par quelques exemples de réalisation non limitatifs de l'invention.

Exemple 1

30 Crème :
Nifédipine 20g
Cimétidine 10g
Polysorbate 80 50g
Propylèneglycol 50g
Agent émulsionnant 150g
35 Blanc de baleine 100g
Méthylparaben 1g

Eau désionisée q.s. 1000g

Exemple 2

Lotion :

Nifédipine 10g

Cimétidine 5g

Propylèneglycol q.s. 1000g.

Exemple 3

Pommade

Nifédipine 30g

Cimétidine 20g

Oxyde de zinc 50g

Pétrolatum liquide 250g

Lanoline 200g

Vaseline blanche q.s. 1000mg.

Exemple 4

Solution

Diltiazem 120g

Ranitidine 5g

Polyéthylèneglycol 120g

Polyvinylpyrrolidone 1g

Eau désionisée q.s. 1000 cm³.

Exemple 5

Aérosol

Nifédipine 1,5g

Cimétidine 0,75g

Alcool absolu 4,50g

Agent propulseur 7,20g

REVENDEICATIONS

1. Composition comprenant au moins un agent antagoniste du Ca et au moins un agent antagoniste de H_2 ainsi qu'un excipient pharmaceutiquement inerte et éventuellement des adjuvants courants en pharmacie, pour la mise en oeuvre d'une méthode de traitement thérapeutique du corps humain ou animal, notamment de la calvitie et de la perte des poils et cheveux.

2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle comprend, comme antagoniste du calcium, de la nifédipine, du vérapamil ou du diltiazem, et/ou leurs seuls physiologiquement compatibles, ou un mélange de ces composés.

3. Composition selon l'une des revendications 1 à 2, caractérisée en ce qu'elle comprend, comme antagoniste de H_2 , de la cimétidine ou de la ranitidine, et/ou leurs sels physiologiquement compatibles, ou un mélange de ces composés.

4. Composition selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisée en ce qu'elle comprend 0,5 à 3,5 % en poids de nifédipine, de préférence 2 %, et 0,5 à 2,5 % en poids de cimétidine, de préférence 1 %, par rapport à la composition globale.

5. Composition selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisée en ce qu'elle se présente sous la forme d'un médicament à usage externe à appliquer par voie locale, en particulier sous forme de crème, de lotion, de shampoing, de produit à pulvériser.

6. Utilisation d'un agent antagoniste du Ca et d'un agent antagoniste de H_2 pour la fabrication d'une composition pharmaceutique à mettre en oeuvre dans le traitement de la calvitie ou de la perte des poils ou cheveux.

7. Procédé pour améliorer l'apparence physique d'un mammifère, et notamment d'un être humain, comprenant l'administration à celui-ci d'une composition contenant au moins un agent antagoniste du calcium et au moins un agent antagoniste de H_2 ainsi qu'un excipient inerte, en quantités appropriées pour stimuler la croissance des poils ou cheveux, et le renouvellement de la dose administrée jusqu'à l'obtention de l'amélioration esthétique recherchée.

8. Procédé suivant la revendication 7, caractérisé

en ce qu'il comprend l'administration de la composition susdite par application locale sur la peau.

5 9. Composition cosmétique comprenant au moins un agent antagoniste du calcium et au moins un agent antagoniste de H_2 , ainsi qu'un excipient inerte, et éventuellement des adjuvants cosmétiques courants.

10 10. Composition selon la revendication 9, pour sa mise en oeuvre dans le traitement de la calvitie ou de la perte des poils et cheveux.

11. Composition selon l'une des revendications 9 et 10, caractérisée en ce qu'elle comprend, de la nifédipine, du vérapamil ou du diltiazem, et/ou leurs sels physiologiquement compatibles, ou un mélange de ces composés.

15 12. Composition selon l'une des revendications 9 à 11, caractérisée en ce qu'elle comprend, comme antagoniste du H_2 de la cimétidine ou de la ranitidine, et/ou leurs sels physiologiquement compatibles, ou un mélange de ces composés.

20 13. Composition selon l'une des revendications 9 à 12, caractérisée en ce qu'elle comprend 0,5 à 3,5 % en poids de nifédipine, de préférence 2 %, et 0,5 à 2,5 % en poids de cimétidine, de préférence 1 %, par rapport à la composition globale.

25 14. Composition selon l'une des revendications 9 à 13, caractérisée en ce qu'elle se présente sous une forme à usage externe à appliquer par voie locale, en particulier sous forme de crème, de lotion, de shampoing, de produit à pulvériser.